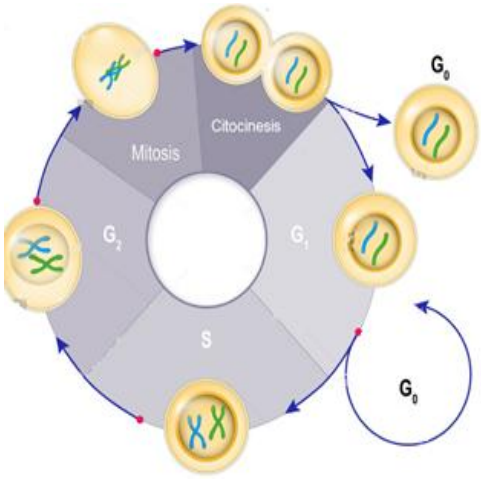
Ciclo celular: División y muerte



Las células transitan durante su vida por distintas etapas secuenciales y con características definidas, durante las que cumplen con sus funciones específicas, crecen y se reproducen (se dividen).

El crecimiento de una célula se lleva a cabo mediante el aprovechamiento de elementos provenientes del ambiente, a través de la síntesis de nuevas moléculas de proteínas, ácidos nucleicos, glúcidos y lípidos (procesos regulados por la expresión génica). Dicho crecimiento se acompaña generalmente por la división celular en la que una célula da origen a células hijas. En los organismos unicelulares -por ejemplo, los protistas- la división celular aumenta la cantidad de individuos de una población; en los organismos pluricelulares aumenta el número de células, contribuyendo al crecimiento del organismo y reemplazando a las células que mueren. Para el mantenimiento de un organismo pluricelular no solo es fundamental la formación de nuevas células, sino que es de gran importancia la muerte celular, proceso que ocurre tanto un organismo sano como en el enfermo. En esta guía revisaremos las particularidades del ciclo celular y su control, la división celular por mitosis y las características generales de la muerte celular.

Contenidos

- Ciclo celular: concepto. Interfase y división. G1, S y G2; descripción de los principales procesos de cada una.
- Sistema de control del ciclo celular: puntos de control de G1, de G2 y metafase/anafase. Ciclinas y quinasas dependientes de ciclina. Alteraciones del control del ciclo celular, relación con el cáncer y la apoptosis.
- Mitosis: descripción de sus fases (profase, prometafase, metafase, anafase y telofase). Citocinesis.
- Muerte celular: tipos. Importancia en el organismo normal. Características morfológicas y control de la apoptosis.

Objetivos

- Analizar el ciclo celular y sus fases.
- Identificar los componentes de la maquinaria de control del ciclo celular y su actividad en los puntos de control.
- Caracterizar las fases de la mitosis y la citocinesis.
- Definir los principales sucesos que caracterizan la muerte celular.
- Reconocer la muerte celular como un mecanismo homeostático de los organismos pluricelulares.

Material de lectura

Profª. Laura Andrini

A) CICLO CELULAR
- **Introducción**
- **Fases**
- **Duración y variabilidad**
- **Regulación**
  - **Puntos de control del ciclo celular**

B) MITOSIS
- **Fases**

C) MUERTE CELULAR
- **Apoptosis**
- **Diferencias entre apoptosis y necrosis**
- **Mecanismo de activación de la apoptosis**

A) CICLO CELULAR

Introducción

Todos los seres vivos nacen, crecen, se reproducen y mueren, ya sean organismos **unicelulares**, compuestos por una sola célula, o **pluricelulares**, formados por diversas poblaciones celulares. La capacidad de crecer y de reproducirse son características fundamentales de los seres vivos. La reproducción permite la transmisión de las características entre generaciones. La división celular es un proceso esencial en la reproducción; por ejemplo, en organismos unicelulares, mediante división celular aumenta el número de individuos (ej. *Giardia duodenalis*, un parásito intestinal). En organismos pluricelulares, la división celular aumenta el número de células, por ejemplo, durante la etapa de segmentación en el desarrollo embrionario. Además, en estos últimos, la división celular es esencial para mantener la homeostasis a través de procesos de renovación y reparación (por ejemplo, las células de la piel se dividen y permiten reponer las células muertas).

Por otro lado, entendemos por **ciclo** a un conjunto de eventos que se repiten con una frecuencia y a intervalos definidos. En el caso de las células, el **ciclo celular (CC)** se refiere a una serie de acontecimientos que atraviesa una célula desde su origen, a partir de una célula preexistente a la que denominamos célula progenitora, hasta su división, que origina dos nuevas células (células hijas).

El **ciclo celular (Fig. 1)** se compone de dos etapas principales: la **interfase** (representada en amarillo en el esquema) y la **división celular** (en celeste). La interfase se puede subdividir en tres fases: **G_1**, **S** (fase de síntesis, especialmente de ADN) y **G_2**. Así, las células pueden estudiarse en dos momentos de su ciclo: durante la interfase y durante la división. En la división celular, se distinguen la **mitosis**[1] (o cariocinesis) y la **citocinesis**. En la célula progenitora esas etapas se suceden la una a la otra (G_1, S, G_2, mitosis, citocinesis). Luego, una vez que ocurre la división, cada una de las células hijas comienza las etapas de su propio ciclo celular.

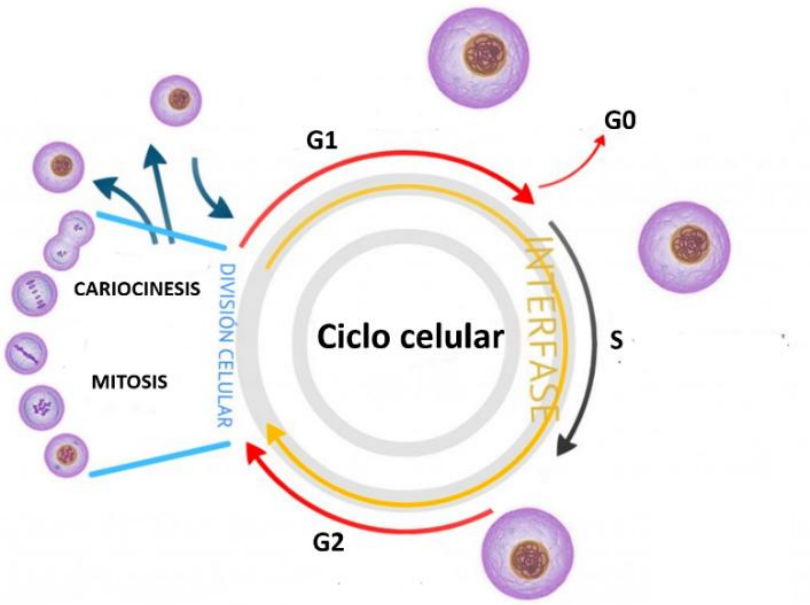


Figura 1. Fases del ciclo celular.

Fases del ciclo celular

Fase G_1[2]: es la fase más variable y prolongada del ciclo celular. Durante la fase G_1, hay un mayor volumen de organelas membranosas, la célula aumenta de tamaño y lleva a cabo procesos de transcripción y traducción, los que permiten la síntesis de nuevas moléculas como ARN y proteínas, respectivamente. También se sintetizan lípidos e hidratos de carbono. Además, la célula se prepara para la síntesis de ADN. Si las condiciones extracelulares son desfavorables, por ejemplo, las células retrasan su progresión a través de G_1 e incluso pueden entrar en un estado de reposo especializado conocido como G_0 (G cero), en el que pueden

[1] En algunas células, como se verá más adelante, la división celular no ocurre por mitosis sino por meiosis.
[2] G_1: la letra G refiere al término en inglés GAP que significa intervalo.

permanecer días, semanas o incluso años antes de reanudar el ciclo y dividirse. De hecho, algunas células, como las neuronas o las células musculares cardíacas, permanecen permanentemente en G_0 hasta que ellas o el organismo mueren.

Fase S: conocida como fase de síntesis, en ella se llevan a cabo la replicación del ADN y la duplicación de los centrosomas. Su duración es bastante constante en la mayoría de las poblaciones celulares.

Fase G_2: esta fase es más corta que G_1. Aquí, la célula se prepara para la división celular, sintetizando las moléculas necesarias para la mitosis. Debido a que en la fase anterior la célula duplica su ADN, en esta fase posee el doble de material genético, es decir, en G_2 cada cromosoma está formado por dos cromátidas.

Fase M o mitosis: corresponde a la división celular, en la que una célula progenitora se divide en dos células hijas idénticas. En esta fase ocurren la división nuclear o **cariocinesis** (subdividida en **profase, prometafase, metafase, anafase** y **telofase**) y la división del citoplasma o **citocinesis**. Al finalizar la división nuclear, el citoplasma se divide en dos sectores, uno para cada célula hija, proceso se denomina **citocinesis**.

Ciclo celular: duración y variabilidad

El tiempo que requieren las células para completar su CC y la frecuencia con la que se dividen dependen de cada tipo celular. Por lo tanto, la tasa de proliferación dependerá de cada población celular. En general, cuanto más cortos sean estos ciclos, mayor será la tasa de proliferación celular. Por ejemplo, la duración completa del CC de una célula de mamífero (fibroblastos en cultivos celulares, por ejemplo) es de 24 horas aproximadamente, con una duración de 8 a 10 horas G_1, de 1 hora para la fase S, entre 4 a 6 horas para G_2 y de 1 hora para la mitosis **(Fig. 2).** En general las etapas más variables son G_1 y G_2. Por otro lado, las **células embrionarias** presentan ciclos más cortos y en ocasiones sólo representados por las fases S y M **(Fig. 3).** Algunos tipos celulares diferenciados salen del CC y quedan detenidos en estado quiescente en **fase G_0** y no vuelven a ingresar al ciclo, como por ejemplo las neuronas. Otras células, como las células del hígado o del riñón, abandonan el CC en la fase G_1 temporalmente, pero pueden reingresar cuando son estimuladas por una señal y continuar el ciclo hasta dividirse en dos células hijas.

De acuerdo con la tasa de proliferación celular, las células de clasifican en distintas poblaciones celulares:

- **renovables o lábiles**: con CC cortos. Por ejemplo: células epiteliales intestinales (enterocitos), células epiteliales de la piel (queratinocitos), etc.
- **expansibles o estables**: con CC largos. Estas poblaciones celulares pueden reingresar al CC frente a estímulos mitogénicos. Por ejemplo: células epiteliales del hígado (hepatocitos) y del riñón (renocitos).
- **quiescentes o permanentes**: estas células llegan a diferenciarse y quedan detenidas en G_0. No vuelven a dividirse. Por ejemplo: las neuronas y los miocardiocitos.

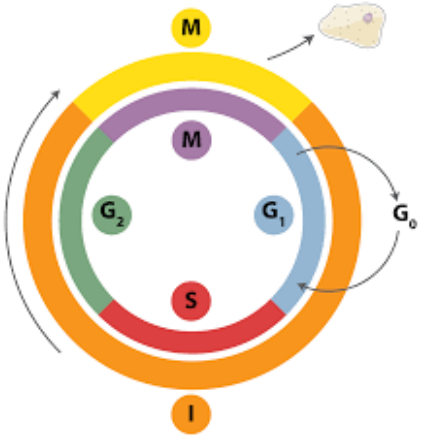


Figura 2. Ciclo de una célula de mamífero de 24 h de duración

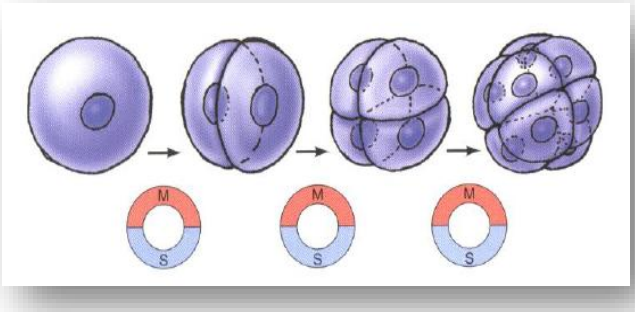


Figura 3. Ciclo celular en células embrionarias

Regulación del ciclo celular

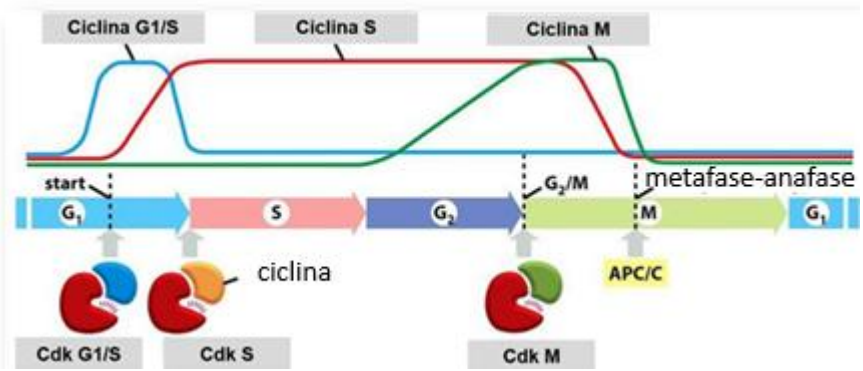
La progresión del CC está rigurosamente controlada para asegurar que se lleven a cabo todas las fases

del ciclo en el momento y tiempos adecuados. Además, cada fase debe completarse para dar paso a la siguiente, regulada por señales intra y extracelulares que aseguren su funcionamiento. Las células eucariotas cuentan con una serie de complejos proteicos con actividad enzimática conocidos como **sistema de control del CC**, que logra controlar los procesos celulares en cada etapa en forma secuencial y ordenada.

Las **señales intracelulares** están dirigidas por dos grupos de proteínas citoplasmáticas, denominadas **ciclinas** y **cinasas dependientes de ciclinas** (**CDK** por su sigla en inglés). Estas últimas se denominan así, porque tienen actividad enzimática sólo cuando están unidas a las ciclinas. Las ciclinas son proteínas que varían su concentración a lo largo del CC, en cada fase aumentan o disminuyen su concentración (de allí su nombre), mientras que las CDK se encuentran en concentración constante. Para cada fase hay una ciclina y una CDK correspondiente. Por lo tanto, el CC prosigue como consecuencia de la activación o inactivación cíclica de **complejos ciclinas-CDK** que inician o regulan el crecimiento celular, la replicación del ADN y la mitosis o cariocinesis.

Las células eucariotas poseen tres tipos de ciclinas a lo largo del CC, que se unen a su correspondiente CDK **(Fig. 4):**

1. ciclinas G_1/S: las ciclinas G_1 unidas a las CDK de la fase G_1/S activan los eventos que desencadenan la progresión a través del punto de control de G_1 o *start*[3].
2. ciclinas S: estas ciclinas contribuyen, junto a su correspondiente CDK, a iniciar la fase S y desencadenar los eventos que llevan a la replicación del ADN.
3. ciclinas M: estas ciclinas unidas a sus correspondientes CDK activan los procesos que inician la mitosis.



Una vez unidas las ciclinas con su correspondientes CDK, forman los **complejos ciclinas–CDK** y se activan las **cinasas.** Estas enzimas, una vez activadas, fosforilan diversas proteínas blanco o diana. El aumento y descenso de la concentración de las ciclinas es el principal determinante de la actividad de las CDK durante el CC.

En la **figura 4** puede observarse cómo aumenta y disminuye la concentración de ciclinas unidas a su correspondientes CDK, lo que posibilita el progreso del CC. Además, se observa que la progresión de la fase G_2 a M depende de la activación de CDK-ciclina M/G_2, mientras que la transición de la metafase a la anafase se desencadena por degradación de un complejo proteico que mantiene unidos a los cromosomas (complejo promotor de la anafase, APC por su sigla en inglés).

Las **señales extracelulares** son las hormonas, los factores de crecimiento, la regulación nerviosa o las interacciones célula/matriz extracelular que actúan aumentando o disminuyendo la proliferación celular.

Puntos de control del ciclo celular

Existen **puntos de control del CC** en los que las células "se aseguran" de que cada etapa se produzca de forma coordinada y en el momento adecuado. Algunos puntos de control en los que, por ejemplo, se chequea la integridad de moléculas como el ADN son importantes porque permiten detectar algún error, en ese caso el CC se detiene y el error se repara. Si esto no sucede, existen mecanismos que llevan a la célula

[3] El punto de control de G_1 es un punto de verificación donde la célula puede detener su avance continuo si no se han alcanzado ciertas condiciones (por ejemplo, si la célula no ha alcanzado cierta masa al momento de llegar a este punto del ciclo).

a morir por apoptosis (un tipo de muerte celular programada). De esta forma se evita que la nueva célula hija herede el error.

En otros casos, la proliferación anormal de las células se atribuye a la desregulación del ciclo celular, que es una de las aberraciones más frecuentes durante el desarrollo de los tumores. A diferencia de la progresión normal del ciclo celular que ocurre de una manera estrictamente regulada, en el desarrollo de un tumor existe desregulación del ciclo, alteración de este equilibrio y pérdida de los puntos de control, lo que resulta en inestabilidad genómica, acumulación de daños en el ADN y proliferación celular descontrolada.

Los puntos de control del CC son los siguientes:

1. *Durante la fase G_1*: en este punto se controla el normal crecimiento de la célula, como así también la integridad del ADN, entre otras moléculas.
2. *Durante la fase S*: en este punto se controla la correcta replicación del ADN. En el caso de detectar un error en esta molécula, aumenta la concentración de p53 en las células, proteína que actúa como factor de transcripción de genes que codifican para proteínas que tienen función de detención del CC y reparación del ADN. Si esto no se logra, la célula muere por apoptosis y se evita la propagación del error en las futuras células hijas.
3. *Durante fase G_2*: se controla la masa celular, la duplicación y la integridad del ADN, entre otras moléculas necesarias para comenzar la división celular.
4. *Durante la división celular (generalmente mitosis)*: se chequea la unión de los cromosomas al huso mitótico lo que garantiza una correcta segregación de los cromosomas para cada célula hija.

B) Mitosis

La **mitosis (M)** es un tipo de división celular en la que a partir de una célula progenitora se producen dos células hijas con el mismo número cromosómico que la célula que les dio origen. Se llevan a cabo numerosos sucesos, entre ellos la formación del huso mitótico, una estructura formada por microtúbulos. En las células animales dicha estructura se forma a partir de los centrosomas duplicados en la fase S del ciclo. Como se mencionó anteriormente, en la etapa de división celular es posible distinguir dos procesos que ocurren en forma sucesiva y en ocasiones solapados:

- *cariocinesis* o división del material nuclear (M)
- *citocinesis* o división del citoplasma

La palabra **mitosis** proviene del griego *mitos* que significa filamento, hilo o hebras. Este nombre se debe a la observación de los cromosomas como unidades separadas y condensadas, porque ocurre un proceso de condensación de la cromatina.

La **fase M o cariocinesis** comprende las siguientes fases sucesivas:

- profase
- prometafase
- metafase
- anafase
- telofase

Profase

Esta fase se caracteriza por la **condensación de la cromatina**, lo que facilitará, en etapas posteriores, la segregación del material genético en las dos células hijas. Aquella se enrolla y se pliega de manera que es posible identificar los **cromosomas** con el microscopio óptico. Además, en la profase ocurre la desaparición del nucléolo, ya que la cromatina que lo forma también se condensa como parte de los cromosomas **(Fig. 5)**. El citoesqueleto se desorganiza, se pierde adhesividad entre las células y se modifica la forma celular. Los centrosomas duplicados se dirigen hacia ambos polos celulares conducidos por proteínas motoras y microtúbulos adyacentes. Desde los centrosomas se inicia la formación del **huso mitótico (HM)**, un sistema de **microtúbulos** con una alta inestabilidad dinámica **(Fig. 6)**. Hacia el final de la profase comienza a desintegrarse la envoltura nuclear.

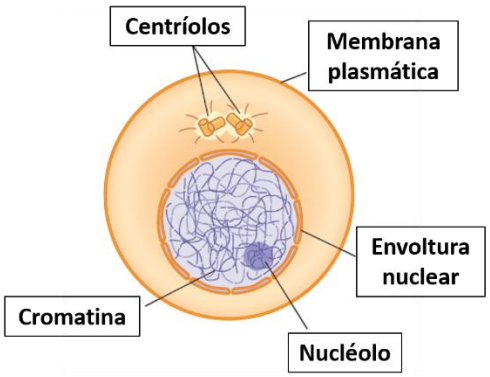


Figura 5. Inicio de la profase

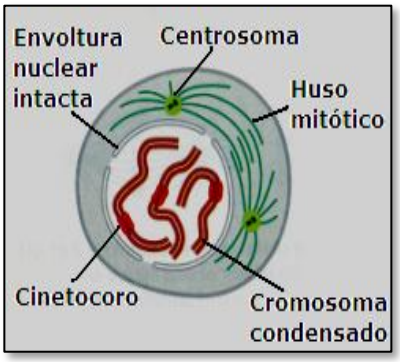


Fig. 6. Profase

Prometafase

El inicio de la **prometafase** se caracteriza por la desorganización de la envoltura nuclear y de los poros nucleares, así como por el desensamblado de las proteínas de la lámina nuclear. Como resultado, los cromosomas se unen a los microtúbulos del huso mitótico a través de los **cinetocoros**. Estos son complejos proteicos especializados que se encuentran en los centrómeros de los cromosomas [4] **(Fig. 7).** Cada cromosoma duplicado posee dos cinetocoros (uno en cada cromátida hermana), orientados en direcciones opuestas. Esta conexión con los microtúbulos permite que, más adelante, los cromosomas se orienten en un punto equidistante entre los polos de la célula (plano ecuatorial).

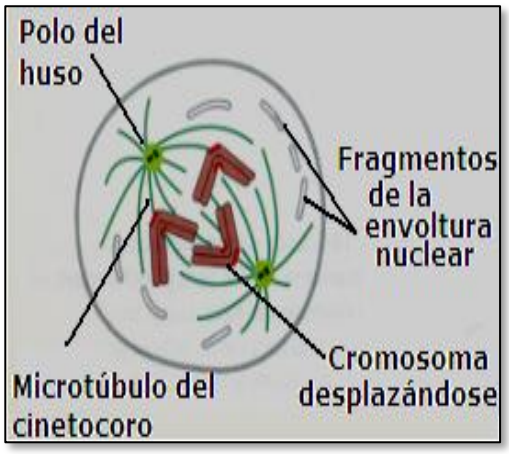


Figura 7. Prometafase

Para entender la dinámica del movimiento de los cromosomas durante la mitosis, es fundamental conocer la estructura del huso mitótico, constituido por tres tipos de microtúbulos **(Fig. 8)**:

- *microtúbulos del áster:* situados en los polos celulares, se forman mediante el ensamblaje de subunidades de tubulina que surgen radialmente a partir de los centrosomas.

- *microtúbulos cinetocóricos:* son los microtúbulos que, al polimerizarse, se unen al azar a los cinetocoros de los cromosomas.

- *microtúbulos polares o interpolares:* algunos microtúbulos que crecen desde un centrosoma interactúan con los del otro centrosoma y se estabilizan debido a la acción de proteínas asociadas a ellos; así, pareciera que estos microtúbulos se extienden de un polo celular a otro.

Los microtúbulos del huso mitótico juegan un papel crucial durante la mitosis al separar las **cromátidas hermanas** de manera que cada célula hija reciba una de cada cromosoma.

Metafase

La **metafase** se caracteriza por la **máxima condensación de los cromosomas** y es la fase de la mitosis de mayor duración en tiempo. En esta fase, los cromosomas ya duplicados en S, compuestos por dos cromátidas hermanas, se alinean en el plano ecuatorial de la célula, guiados por los microtúbulos del huso mitótico y forman lo que se conoce como la **placa metafásica o ecuatorial (Fig. 8)**.

[4] Podés repasar las partes del cromosoma del apunte de “Núcleo”.

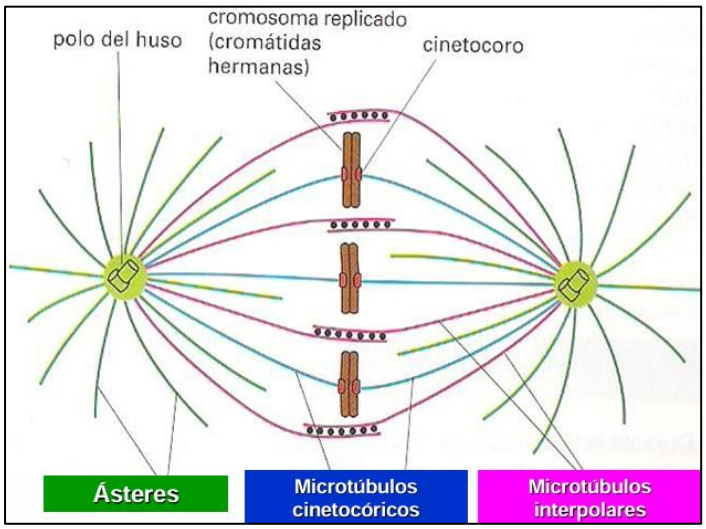


Figura 8. Metafase y tipos de microtúbulos del huso mitótico.

Anafase

La **anafase** es inducida por un complejo conocido como **complejo promotor de la anafase** (CPA), que activa la proteólisis de las proteínas cohesinas, que mantienen unidas las **cromátidas hermanas** en el centrómero **(Fig. 9)**. Esto permite que las cromátidas se separen para luego ser traccionadas hacia los polos celulares por los microtúbulos conectados a los cinetocoros. Este primer movimiento, en el que los microtúbulos cinetocóricos se acortan y los cromosomas son empujados hacia los polos, se denomina *"anafase A"* **(Fig. 10).** Posteriormente, en una etapa conocida como *"anafase B"* **(Fig. 11)**, las cromátidas se separan y se alejan hacia los polos, como consecuencia de fuerzas de empuje y deslizamiento generadas por el acortamiento de los microtúbulos del áster y el alargamiento de los microtúbulos interpolares, respectivamente.

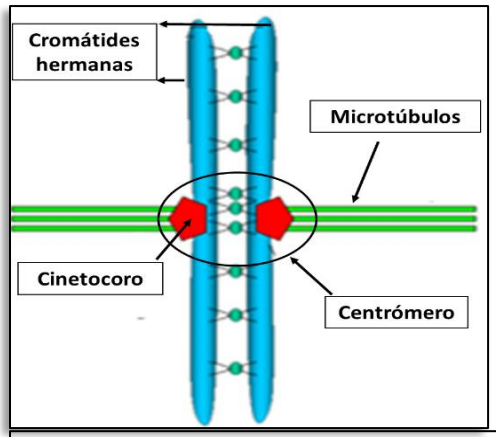


Figura 9. Cromátidas hermanas unidas por las cohesinas.

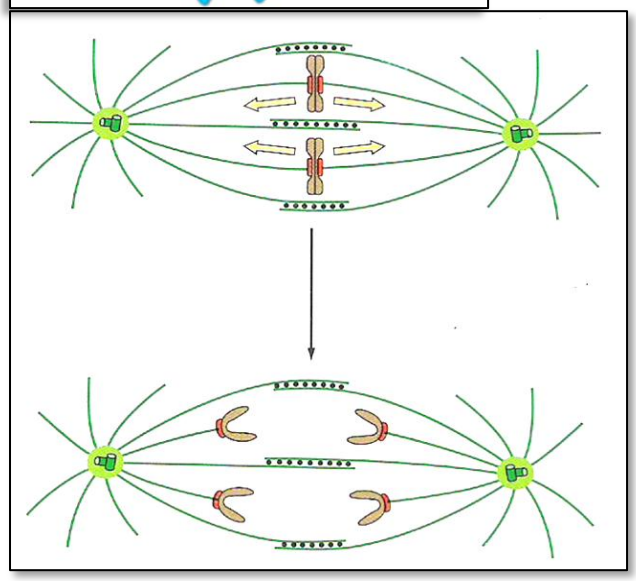


Figura 10. Anafase A

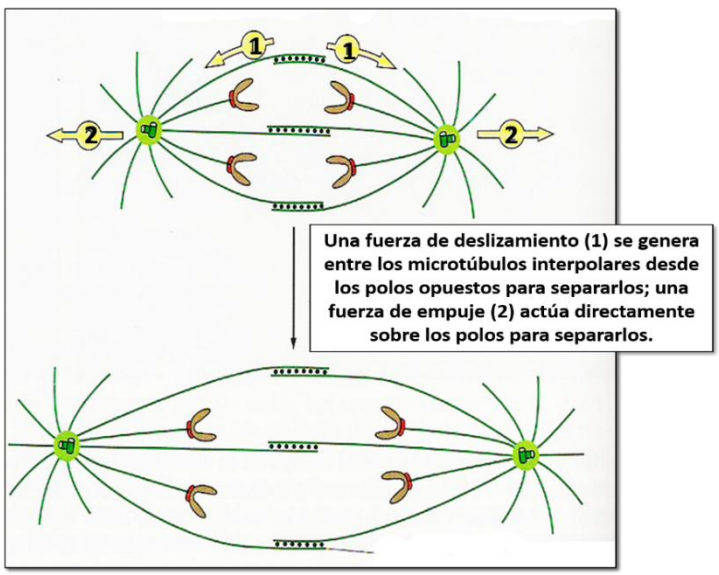


Fig. 11. Anafase B

Telofase

La **telofase** es la fase final de la mitosis **(Fig. 12)**. En ella podemos describir los siguientes eventos:

- *reorganización de la envoltura nuclear:* las membranas nucleares se vuelven a formar alrededor de los conjuntos de cromosomas en cada polo celular, creando dos núcleos hijos separados. Esto se lleva a cabo por la desfosforilación de las proteínas que constituyen la lámina nuclear. Además, se forman los poros nucleares.

- *descondensación de los cromosomas:* los cromosomas, que estaban altamente condensados aun durante la anafase, se descondensan gradualmente hasta que vuelven a ser cromosomas de interfase, indistinguibles por poseer la cromatina descondensada.

- *desintegración del huso mitótico:* las subunidades de tubulina de los microtúbulos del HM se desensamblan, lo que permite que la célula se prepare para la citocinesis.

- *comienza a formarse un estrangulamiento en la zona ecuatorial* de la célula formada por un **anillo contráctil** de filamentos de actina y miosina unidos a la membrana celular en su cara citosólica, provocando la contracción y posterior separación del citoplasma alrededor de cada núcleo hijo, este proceso se denomina **citocinesis (Fig. 13)**.

En resumen, la telofase asegura que cada nuevo núcleo tenga una copia completa del material genético, preparando así el camino para la división celular final.

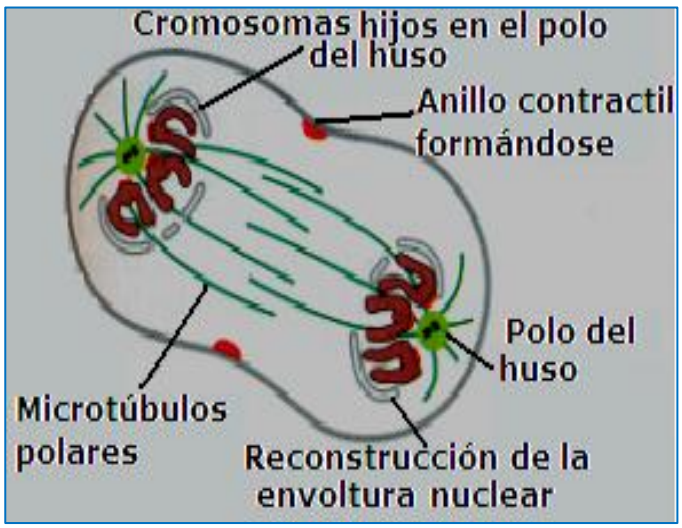


Figura 12. Telofase

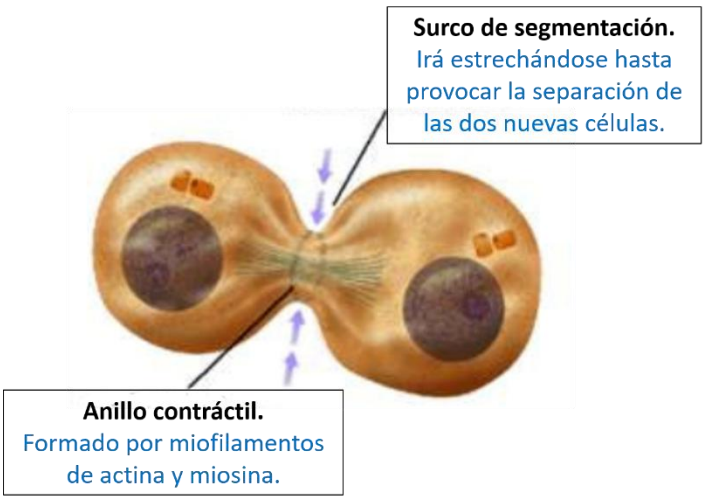


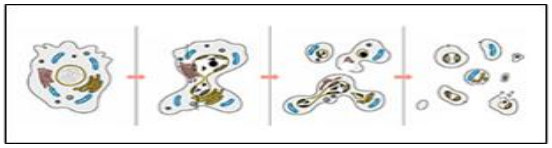
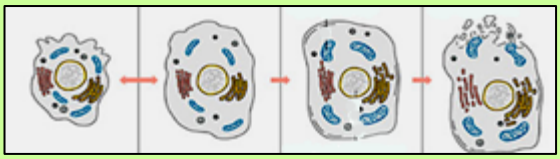
Figura 13. Citocinesis

C) MUERTE CELULAR

En los organismos pluricelulares los mecanismos para el desarrollo y crecimiento de las células están en equilibrio con los procesos en los que las células deben morir, lo que posibilita la homeostasis de los tejidos. Por ejemplo, tanto en la formación y mantenimiento de un tejido, como durante el desarrollo ontogénico, algunas células mueren y otras las reemplazan, según la situación. Es decir, la muerte celular no necesariamente se relaciona con procesos patológicos o enfermedades, sino que, en muchos casos, las células mueren fisiológicamente.

Existen numerosos tipos de muerte celular y varios de ellos ocurren por ejecución de un programa genético. La **apoptosis** es un tipo de **muerte celular programada** genéticamente que afecta principalmente a células aisladas. En este caso, la muerte celular consiste en una secuencia ordenada de mecanismos moleculares que lleva a la célula a morir. La **necrosis** es otro tipo de muerte celular que, a diferencia de la apoptosis, está asociada con eventos patológicos y afecta a un grupo de células. En este tipo de muerte celular las células animales mueren en respuesta a una lesión aguda o injuria, que produce un daño directo e irreversible sin activarse en la célula ninguna vía metabólica. Las causas pueden ser variadas, entre ellas:

deficiencias en el aporte nutricional, deficiencias respiratorias o circulatorias, agentes físicos, agentes químicos, agentes biológicos. Es casi exclusiva de procesos patológicos **(tabla)**.

Apoptosis	**Necrosis**
	
Muerte fisiológica, a veces asociada a enfermedades. Proceso muy regulado y controlado.	Muerte no fisiológica; es inducida por daño tisular o celular. Proceso no regulado.
Se produce durante el desarrollo prenatal y posnatal. Mantiene la homeostasis tisular y elimina células dañadas.	No se produce durante el desarrollo prenatal (con excepción de la placenta).
Proceso energéticamente activo. Requiere la biosíntesis de proteínas (caspasas).	Proceso energéticamente pasivo.

Diferencias entre apoptosis y necrosis

La palabra **apoptosis** proviene del griego y significa “caer”, como las hojas de un árbol. La apoptosis interviene en varios fenómenos como por ejemplo durante la morfogénesis, en la homeostasis tisular y también en la enfermedad. La apoptosis es un fenómeno importante durante el desarrollo embrionario y en la formación de los tejidos. Es un proceso activo con gasto de energía. Tiene un papel central en el desarrollo prenatal (remodelación de estructuras embrionarias, morfogénesis) **(Fig. 14, 15)** como así también en el desarrollo postnatal participa en la homeostasis de los tejidos.

Figura 14: Morfogénesis. Las células de la cola del renacuajo mueren por apoptosis durante la metamorfosis.

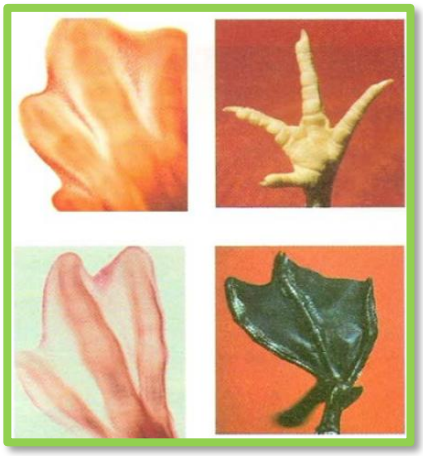


Figura 15: Morfogénesis. Las células de la membrana interdigital en el miembro de los pollos *(arriba, derecha)* mueren por apoptosis.

Las células animales están programadas genéticamente para que, a partir de ciertas señales, puedan activarse una serie de proteasas intracelulares específicas que reconocen determinadas secuencias de numerosas proteínas intracelulares a las cuales escinden, provocando cambios que llevan a las células a la muerte celular y posterior fagocitosis. Estas proteínas se denominan **caspasas**. Las caspasas se sintetizan en la célula en forma de precursores y sólo son activadas durante la apoptosis. Existen dos clases de caspasas apoptóticas: las caspasas iniciadoras y las caspasas ejecutoras. Las primeras inician el proceso de apoptosis y activan a las caspasas ejecutoras produciendo una reacción en cascada sobre diversas proteínas intracelulares que llevan a la muerte celular. Como consecuencia se degradan proteínas citosólicas. Además, la activación de caspasas provoca la ruptura de la lámina nuclear a partir del clivaje de las proteínas láminas. Otras activan endonucleasas que fragmentan el ADN o actúan sobre las proteínas del citoesqueleto o sobre las proteínas de adhesión celular, lo que provoca el cambio en la forma celular característico: la célula se redondea y se separa del resto de las células del tejido. Finalmente se generan fragmentos celulares que contienen ADN y citoplasma y están rodeados por membrana, que se denominan **cuerpos apoptóticos** [5], los que son fagocitados por células especializadas.

Mecanismo de activación de la apoptosis

Las células animales presentan dos mecanismos de activación de la apoptosis, una **vía extrínseca** y una **vía intrínseca**. La primera de ellas se activa a través de una proteína señal que se une a receptores de membrana, denominados receptores de muerte y pertenecientes a la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF). Esta unión activa a las caspasas iniciadoras y éstas a las ejecutoras para desencadenar la muerte celular. Ejemplos de factores que pueden activar la **vía extrínseca** de la apoptosis podrían ser: la falta de algún factor de crecimiento celular, la injuria producida por un virus, bacteria o toxina, entre otros ejemplos. La **vía intrínseca o mitocondrial** de la muerte celular por apoptosis puede activarse a causa del daño en el ADN o el estrés oxidativo, entre otros. En esta vía se liberan proteínas mitocondriales, como el citocromo C, desde el espacio intermembranoso mitocondrial al citosol, lo que activa una cascada proteolítica que lleva a la célula a morir por apoptosis.

Tanto la vía extrínseca como la vía intrínseca llevan a la activación de las **caspasas** (de iniciación y ejecución) produciendo así la activación de endonucleasas que fragmentan el ADN, la desorganización del citoesqueleto y la activación de flipasas con el consiguiente cambio de posición del fosfolípido fosfatidilserina (que normalmente se encuentra del lado citosólico de la membrana plasmática) hacia el lado extracelular. Este último cambio actúa como una señal que lleva a la fagocitosis de la célula apoptótica por parte de células llamadas macrófagos, u otros tipos celulares. **(Fig. 16).**

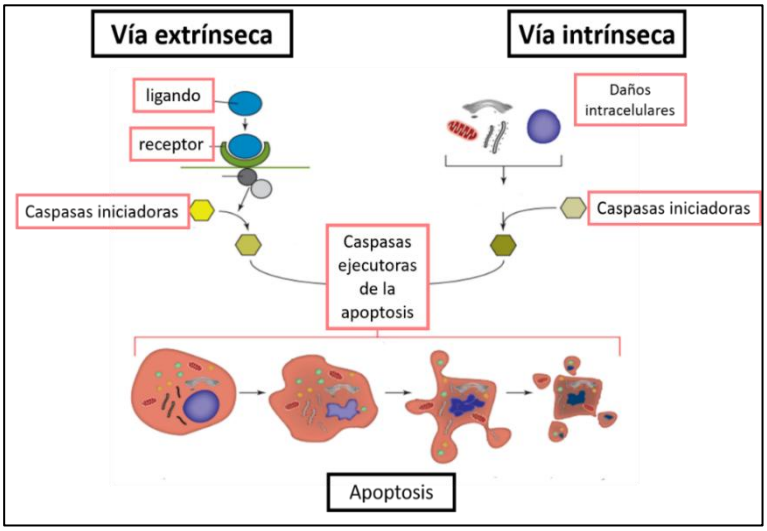


Figura 16. Mecanismo de activación de la apoptosis

[5] Los cuerpos apoptóticos ya se han mencionado en la APO sobre Organelas membranosas (I), cuando hablamos de vesículas extracelulares.

Características de las células apoptóticas

- Contracción y fragmentación celular.
- Condensación y fragmentación nuclear.
- Formación de cuerpos apoptóticos.
- Organelas intactas, preservación de membranas.
- Desorganización del citoesqueleto (forma oval o redondeada).
- Acidofilia citoplasmática marcada.
- Las células fagocíticas reconocen a los cuerpos apoptóticos y los fagocitan.

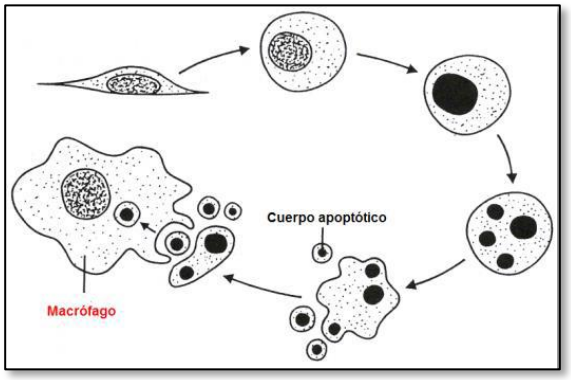
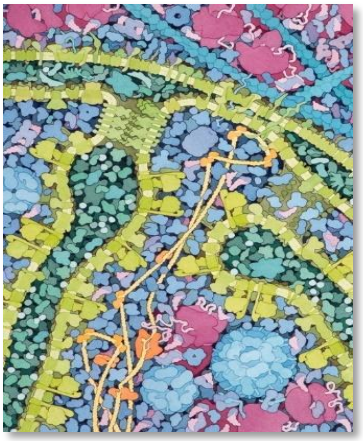


Figura 17. Apoptosis y fagocitosis

Bibliografía consultada

- Alberts B., et al. Biología molecular de la célula. Editorial Omega. Sexta edición
- Becker W., et al. El mundo de la célula. 2015. Madrid: Pearson Educación S.A.
- Atlas de Histología vegetal y animal. Ciclo celular. https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/8-ciclo.php
- De Robertis E.M. y Hib J. Biología Celular y Molecular. 2012. Buenos Aires: Promed
- Lodish et al., Biología Celular y Molecular. 2016. México: Editorial Panamericana 7° edición.



Las células no viven aisladas, por el contrario, reciben señales de otras células y del medio extracelular y responden a ellas. Esto ocurre en organismos unicelulares, multicelulares y pluricelulares. En estos últimos, la ***comunicación celular*** *es mucho más compleja. En ellos, además, las células de unen entre sí y con el medio extracelular, la* ***matriz extracelular*** *(MEC). Estas* ***uniones*** *permiten que se formen los diferentes tejidos y facilitan la comunicación, el desplazamiento y numerosos procesos celulares, tanto durante el desarrollo embrionario como en la vida posnatal. En esta actividad se estudiarán los tipos de comunicación, las posibles respuestas a las señales que reciben las células, la composición química y las funciones de la MEC, los tipos de uniones, qué moléculas intervienen en ellas y su importancia funcional.*

Contenidos

- Concepto de comunicación celular
- Componentes generales de las vías de comunicación celular: célula inductora o señalizadora, célula inducida o blanco, ligandos hidrofílicos y lipofílicos, receptores de membrana e intracelulares
- Tipos de señalización: sináptica, endocrina, paracrina, yuxtacrina, autocrina e intracrina.
- Transducción de señales: concepto, mecanismos generales, ejemplos de vías.
- Segundos mensajeros: AMPc, fosfolípidos de inositol y calcio.
- Transducción de señales provenientes de la matriz extracelular, rol del citoesqueleto.
- Respuestas celulares: diferenciación, supervivencia, muerte y división. Otras respuestas.
- La comunicación celular en el desarrollo ontogénico: inducción embrionaria.
- Matriz extracelular: composición química. Función de los principales componentes fibrilares (colágeno, elastina) y de la sustancia fundamental (líquido tisular, glicosaminoglicanos y proteoglicanos, proteínas multiadhesivas). Lámina basal: concepto.
- Polaridad celular. Concepto.
- Caracterización de las moléculas que forman las uniones celulares: integrinas, selectinas, superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig) y cadherinas. Generalidades de su estructura molecular y funciones.
- Uniones celulares: concepto. Clasificación. Complejo de unión: concepto.
- Unión célula-célula: descripción de la composición química, organización molecular y función de los medios de unión que participan. Relación con los componentes del citoesqueleto, estabilidad temporal y funciones.
- Unión célula-matriz: descripción de la composición química, organización molecular y función de los medios de unión que participan. Relación con los componentes del citoesqueleto, estabilidad temporal y funciones.

Objetivos

- Interpretar el proceso de comunicación intercelular en distintos momentos de la vida, incluyendo el desarrollo de un organismo pluricelular.
- Relacionar la estructura química de las distintas moléculas señalizadoras con la localización de sus receptores y sus mecanismos de acción.
- Explicar los conceptos de transducción y amplificación de señales.
- Conocer diferentes ejemplos de vías de señalización celular.
- Conocer el papel funcional de los componentes moleculares de la matriz extracelular.
- Elaborar un modelo general de los componentes de una unión celular.
- Presentar ejemplos de diferentes procesos fisiológicos y patológicos en los que intervienen las uniones celulares.

A) Matriz extracelular (MEC)

A. 1. *Generalidades*

A. 2. *Componentes fibrilares (fibras de la MEC)*

A. 3. *Sustancia fundamental*

A. 4. *Lámina basal*

B) Uniones celulares

B. 1. *Generalidades y clasificación*

B. 2. *Uniones permanentes y transitorias entre células*

Complejos de unión, tipos de medios que los forman según su función

Organización molecular general y relación con el citoesqueleto

B. 3. *Uniones permanentes y transitorias entre las células y la MEC.*

Funciones, organización molecular general

C) Comunicación celular

C. 1. *Generalidades. Componentes generales de las vías de comunicación celular*

C. 2. *Tipos de señalización, etapas y respuestas*

C. 3. *Ligandos hidrófilos y transducción de señales. Mecanismos generales (amplificación, segundos mensajeros; ejemplos)*

C. 4. *Señalización mediante ligandos hidrófobos y gases. Mecanismos, ejemplos.*

En las APO previas se han estudiado los componentes y funciones de las células eucariotas de organismos animales, así como su ciclo de vida, división y muerte. Más adelante, se presentará el desarrollo ontogénico en general y se estudiará principalmente el desarrollo embrionario. Esta APO constituye, entonces, una “bisagra”, un momento en que se corre el foco desde el interior celular hacia el medio extracelular y a la interacción entre ambos.

Resulta evidente que las células no se encuentran aisladas, “sueltas”, en los organismos animales. Ellas se unen de manera más o menos duradera con otras células y con los componentes extracelulares: la **MATRIZ EXTRACELULAR** (MEC). En el segundo cuatrimestre, durante el curso de Histología, se estudiará cómo las células y la MEC forman **tejidos**, cómo esos tejidos participan en la formación de **órganos**, y ellos, de **sistemas** (por ejemplo, el sistema digestivo). Además, las células interactúan entre sí, se comunican, ya sea que se encuentren en cercanías o a gran distancia.

A) Matriz extracelular

A. 1. Generalidades

Por fuera de las células, entre ellas, se encuentran diversas sustancias que en conjunto forman la matriz extracelular (MEC) **(Fig. 1)**. Por ese medio llegan hasta ellas nutrientes y señales químicas; además, los desechos celulares son vehiculizados por la matriz extracelular.

Las células y la MEC que producen realizan funciones coordinadas y complementarias y forman diversos tejidos (epitelial, conectivo, muscular, nervioso). Es principalmente la MEC la que otorga a los tejidos algunas de sus propiedades mecánicas (dureza, elasticidad, etc.), además de llevar adelante otras funciones. Por eso, según cuáles sean los componentes que posea la MEC de un tejido en particular, y la proporción entre ellos, ese tejido y las estructuras que forma podrán ser más resistentes a la tracción (por ejemplo, un tendón de inserción de un músculo en un hueso), podrá recuperar su forma una vez deformado (el cartílago elástico del pabellón auditivo), podrá resistir grandes fuerzas compresivas (por ejemplo, el cartílago articular de los miembros que soportan el peso del cuerpo), etc.

La mayoría de los componentes de la MEC son **secretados** por las células; por el contrario, el agua, iones, y otras sustancias disueltas se originan a partir del metabolismo celular y de la fracción de líquido que ingresa al organismo. Para su estudio, se clasifica a los componentes de la MEC en dos grandes

categorías: los componentes *fibrilares* (las ***fibras***) y la ***sustancia fundamental***, o porción *no fibrilar* de la matriz.

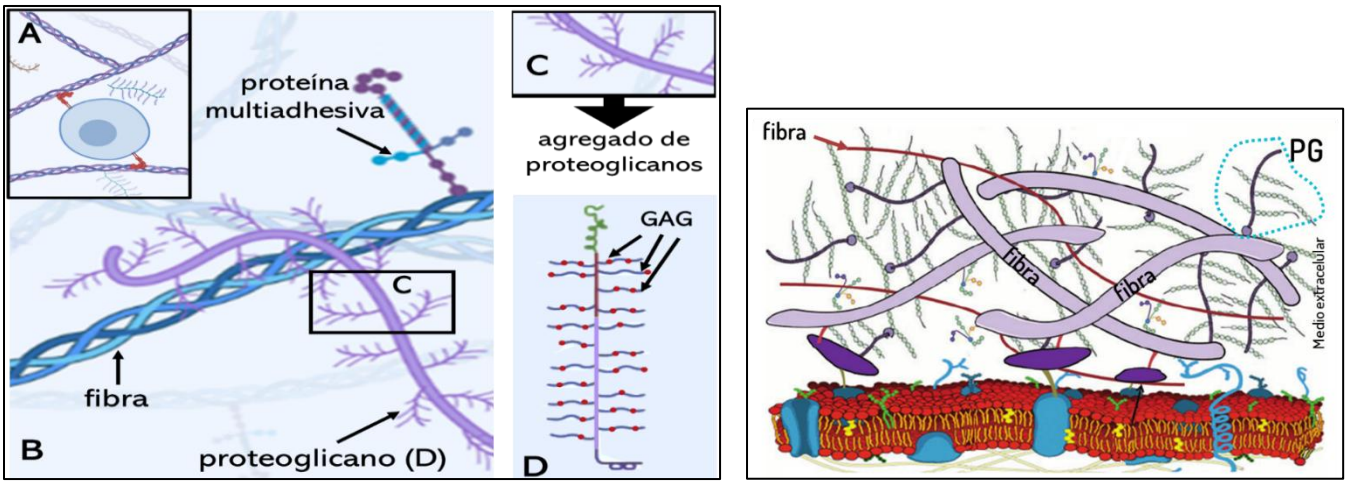


Figura 1. **Izquierda.** ***A***. *Esquema de una célula unida a componentes de la matriz extracelular.* ***B***. *Ampliación de A. Se señala un tipo de* ***fibra*** *(de colágeno) y algunos de los componentes de la* ***sustancia fundamental*** *(proteína multiadhesiva, proteoglicanos).* ***C***. *Ampliación de B. Agregado (conjunto) de varios proteoglicanos unidos a una larga molécula de hialuronato, que es un tipo de* ***glicosaminoglicano*** *(GAG).* ***D. Proteoglicano.*** *Está formado por numerosos GAG unidos a un eje proteico.* **Derecha**. *Se esquematiza el anclaje de componentes de la matriz extracelular a la célula mediante su membrana plasmática.* ***PG****: proteoglicano (= a la figura D).*

A. 2. Componentes fibrilares

Las fibras de la MEC son elementos formes, alargados, proteicos, que pueden observarse con el microscopio óptico (una vez coloreados apropiadamente). Están formadas por constituyentes polipeptídicos que las células producen y exocitan, y que luego se polimerizan y ensamblan ya fuera de la célula. Existen **fibras colágenas, elásticas y reticulares**.

Las **fibras colágenas** están formadas por unidades de tropocolágeno secretadas en la mayor parte de cuerpo por células llamadas ***fibroblastos***; se polimerizan formando fibras de gran tamaño **(Fig. 2)**. Las fibras de colágeno están constituidas por diferentes **tipos** de colágeno (por ejemplo, no es igual el colágeno predominante en un cartílago que el que predomina en la piel o los huesos). Generalmente estas fibras son gruesas, forman haces (conjuntos de fibras) y la principal propiedad que otorgan a los tejidos es la **resistencia a la tracción**. Estas fibras son abundantes en la piel, tendones, huesos, cartílagos, etc. Una de las excepciones a esa disposición es el colágeno tipo IV, que no forma fibras y es uno de los principales componentes de las láminas basales.

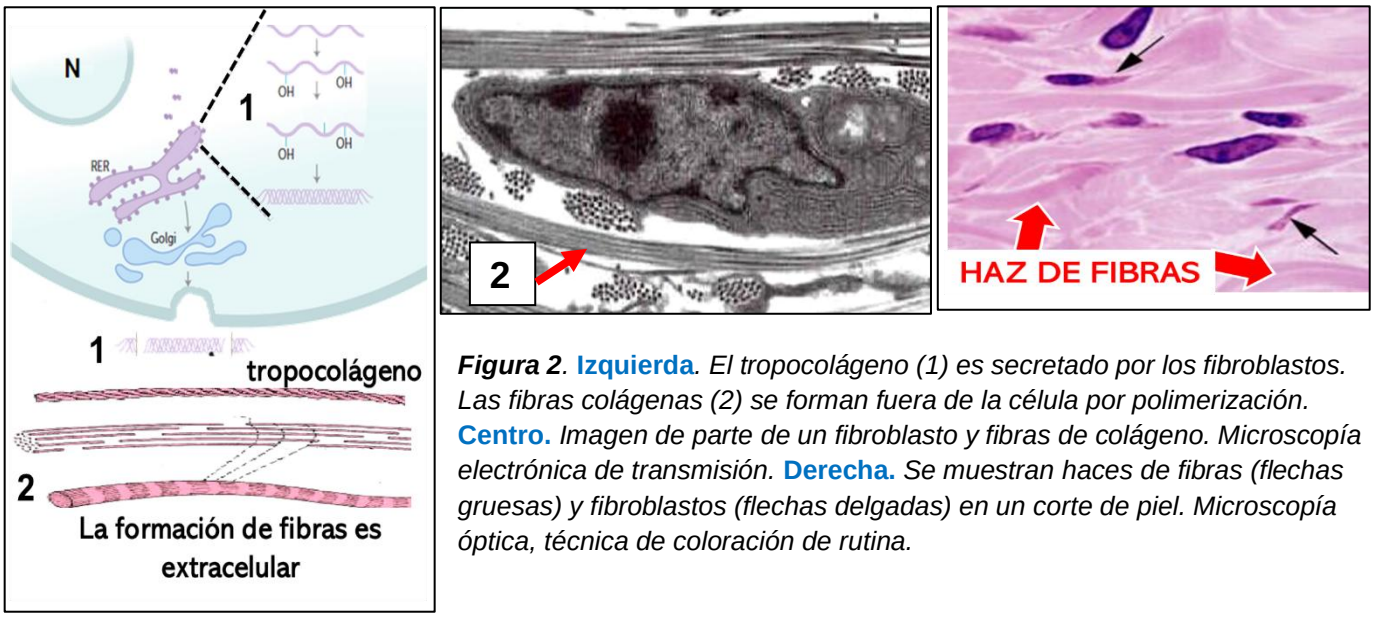
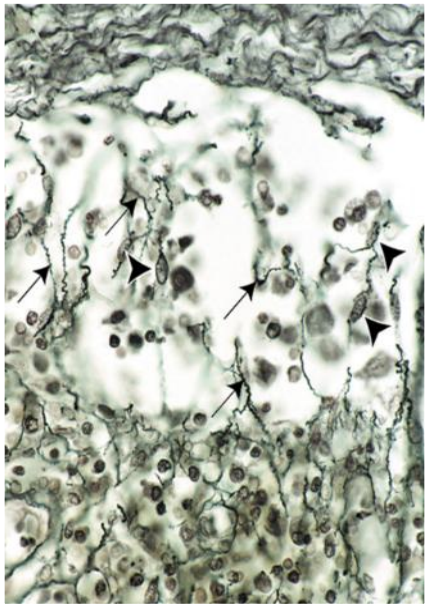


Figura 2. **Izquierda**. *El tropocolágeno (1) es secretado por los fibroblastos. Las fibras colágenas (2) se forman fuera de la célula por polimerización.* **Centro.** *Imagen de parte de un fibroblasto y fibras de colágeno. Microscopía electrónica de transmisión.* **Derecha.** *Se muestran haces de fibras (flechas gruesas) y fibroblastos (flechas delgadas) en un corte de piel. Microscopía óptica, técnica de coloración de rutina.*

Las **fibras reticulares** son sintetizadas por células reticulares, que son un tipo de fibroblasto. Las fibras reticulares están formadas por fibrillas de **colágeno** tipo III cubiertas por proteoglicanos y glicoproteínas. Se disponen en redes, de allí su nombre, y son particularmente abundantes en ciertos órganos, denominados linfoides (por ejemplo, el bazo) **(Fig. 3. izq.)**. En ellos las fibras reticulares constituyen el sostén de las células principales (linfocitos) y contribuyen a su función. Las **fibras elásticas** son abundantes en las cuerdas vocales, los pulmones, las arterias elásticas, y otorgan a estos órganos y estructuras la propiedad de volver a su disposición inicial luego de soportar estiramiento variable. Están formadas por la proteína **elastina** y microfibrillas periféricas formadas por fibrilina **(Fig. 3. der.)**.



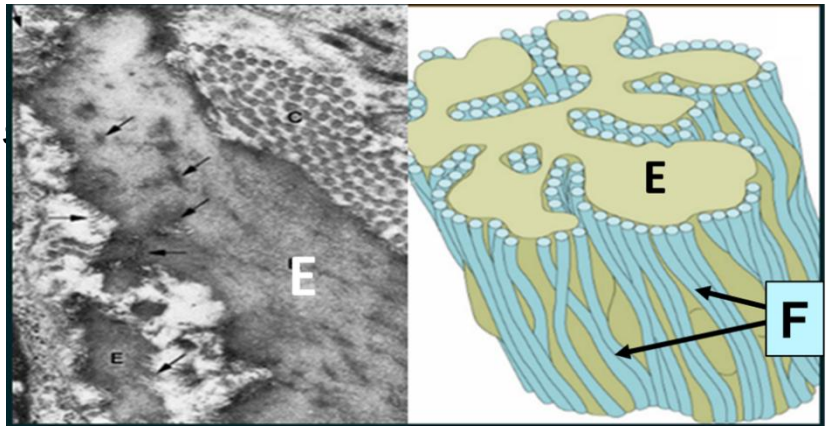


Figura 3
Izquierda. Fibras reticulares en un órgano linfoide (flechas delgadas); células reticulares (cabezas de flecha). Microscopía óptica, técnica especial. **Derecha.** Sector de una fibra elástica. E: elastina; F: fibrilina (microscopía electrónica de transmisión y esquema).

A. 3. Sustancia fundamental

La sustancia fundamental está formada por: **líquido intersticial**[6], **proteínas multiadhesivas** y grandes moléculas llamadas glicosaminoglicanos (GAG), la mayor parte de los cuales forma **proteoglicanos (Fig. 1 y 4)**. El **líquido intersticial** está formado por agua, iones y pequeñas sustancias disueltas. A diferencia del medio intracelular, el Na^+ y el Cl^- son abundantes, mientras que el K^+, el Ca^{++} y el Mg^{++} son escasos. Las **proteínas multiadhesivas**, como la laminina mostrada en la **figura 1-B**, unen distintos componentes de la matriz extracelular entre sí y con las células; algunas se estudiarán en relación con las uniones celulares. Los **GAG** son polisacáridos lineales formados por unidades repetidas de Disacáridos

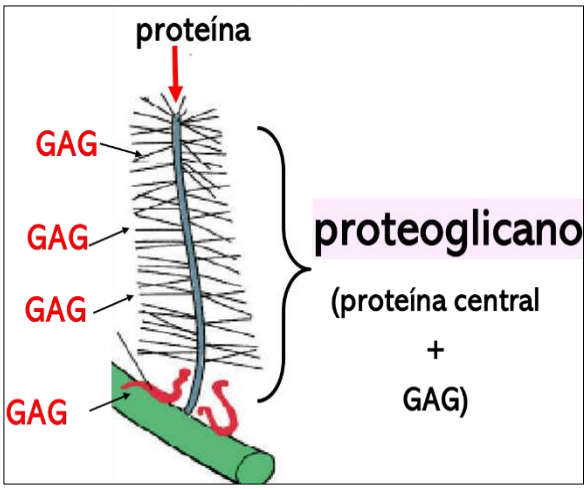


Figura 4. *Proteoglicano*

Debido a las cargas negativas que poseen, establecen uniones con moléculas de agua; por lo tanto, son moléculas muy hidratadas y otorgan viscosidad a los tejidos que poseen abundantes GAG en su matriz extracelular. Estos tejidos pueden resistir fuerzas compresivas, ya que pueden retener y liberar agua alternativamente. Ejemplos de GAG, que se encuentran en diferente proporción en distintos tejidos, son: condroitín sulfato, dermatán sulfato, queratán sulfato, heparán sulfato (todos ellos forman parte de **proteoglicanos**) e hialuronato, el largo GAG que forma agregados de proteoglicanos (figura 1, C).

[6] El **líquido intersticial** es el que se encuentra fuera de las células en la matriz extracelular; sumado al líquido intracelular forman el llamado líquido *tisular* (líquido del tejido).

A. 4. Lámina basal

La lámina basal es una zona de matriz extracelular con ciertas particularidades. En cercanías del **dominio basal** de ciertas células, como las células epiteliales polarizadas, la MEC tiene composición y organización molecular particulares; esa es la zona denominada **lámina basal (Fig. 4, izquierda).** A la que se encuentra *alrededor* de otras células, en lugar de en su zona basal (por ejemplo, alrededor de las células musculares o adiposas) se la denomina **lámina externa (Fig. 4, derecha)** por su ubicación, aunque son esencialmente similares. La lámina basal/externa está formada por **colágeno de tipo IV** y por **proteínas de adhesión** y por un tipo de **proteoglicano (Fig. 5)**. Entre otras varias funciones, la lámina basal interviene en la adhesión de las células a la matriz y constituye una barrera selectiva para el pasaje de algunas moléculas.

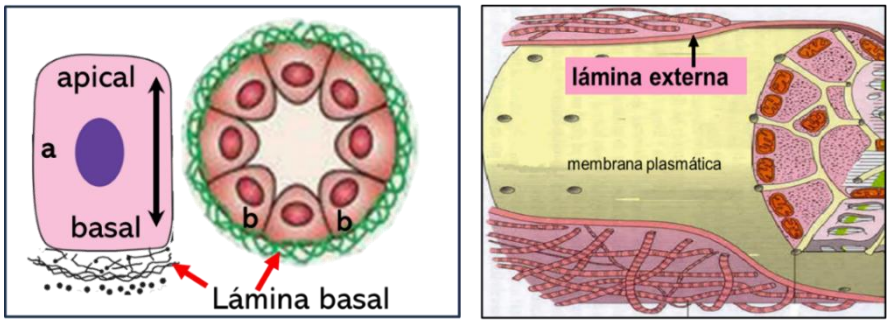


Figura 4. **Izquierda.** *Lámina basal, unida al dominio basal de la membrana plasmática de una célula polarizada (**a**) o de un grupo de células polarizadas (**b**).* **Derecha.** *Lámina externa, alrededor de una célula muscular.*

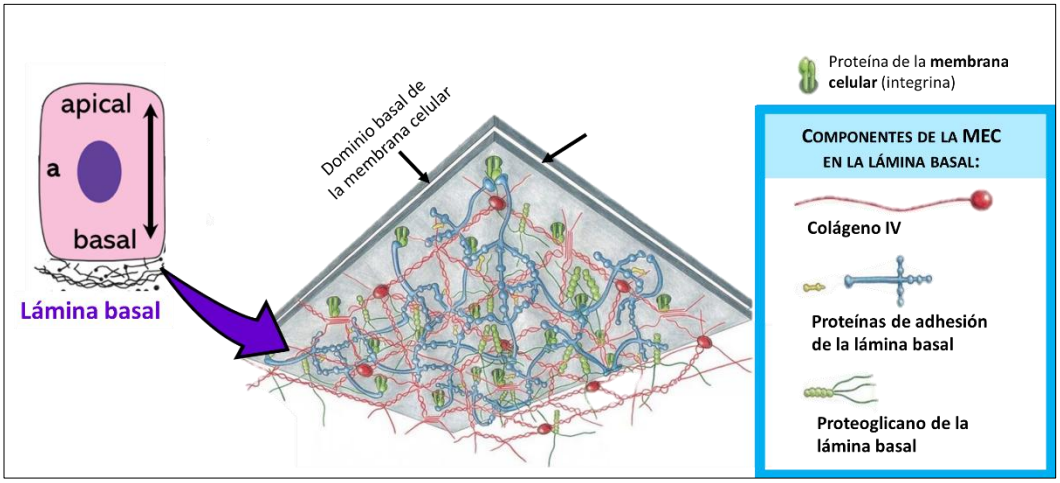


Figura 5. *A partir de la misma imagen de una célula polarizada mostrada en la figura 4, aquí se esquematizan los componentes de su lámina basal (referencias en el recuadro de la derecha).*

B) Uniones celulares

B. 1. Generalidades y clasificación

La adhesión celular es uno de los procesos del desarrollo, tanto prenatal como posnatal. Las uniones que establecen las células posibilitan el desarrollo embrionario y fetal, la constitución de tejidos, la migración de células en la inflamación, la cicatrización, entre otros procesos. Existen diferentes tipos de uniones: pueden establecerse **entre células contiguas (Fig. 6. A)** o **entre células y MEC (Fig. 6. B)**. En el primer caso, las uniones se forman mediante la exposición e interacción de proteínas de la membrana plasmática de ambas células involucradas; en el segundo, mediante la exposición de proteínas de la membrana y su interacción con proteínas multiadhesivas de la MEC. Las uniones pueden ser **estables, permanentes** (duraderas) o **inestables**, **transitorias** (temporarias). Las uniones estables, a su vez, pueden ser ***oclusivas, adherentes o comunicantes*** según su función.

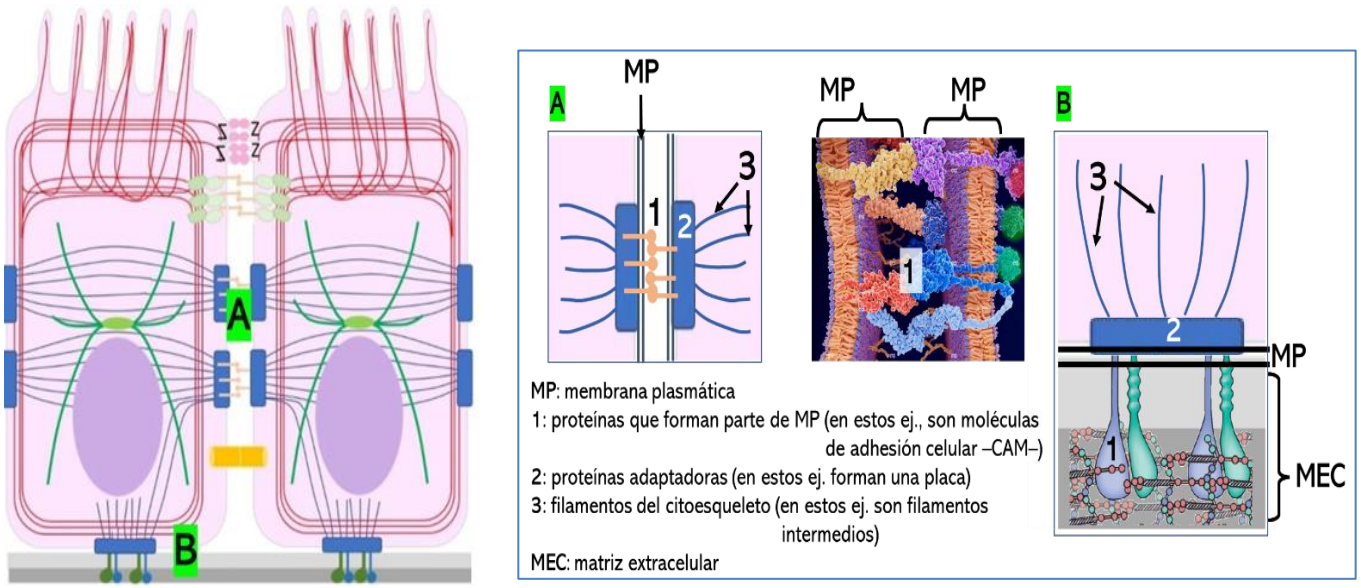


Figura 6. **Izquierda.** *Diversos medios de unión entre dos células y entre ellas y la matriz extracelular (en este caso, la lámina basal).* **Derecha.** *Ampliación de los esquemas de los medios de unión marcados con* ***A*** *(un tipo de unión entre células que se denomina desmosoma) y* ***B*** *(un tipo de unión entre célula y matriz que se denomina hemidesmosoma). Se grafican los* ***tres elementos*** *que forman los medios de unión.*

B. 2. Uniones permanentes y transitorias entre células (intercelulares)

Las uniones intercelulares, además de poder clasificarse según su permanencia en el tiempo y su función, según los **tipos celulares** que interactúan se clasifican en **homotípicas** (las células unidas son del mismo tipo) y en **heterotípicas** (las células son diferentes). Si las moléculas de adhesión que exponen ambas células son de la misma familia las uniones se denominan **homofílicas**; si se trata de diferentes moléculas, las uniones son **heterofílicas** **(Fig. 7)**.

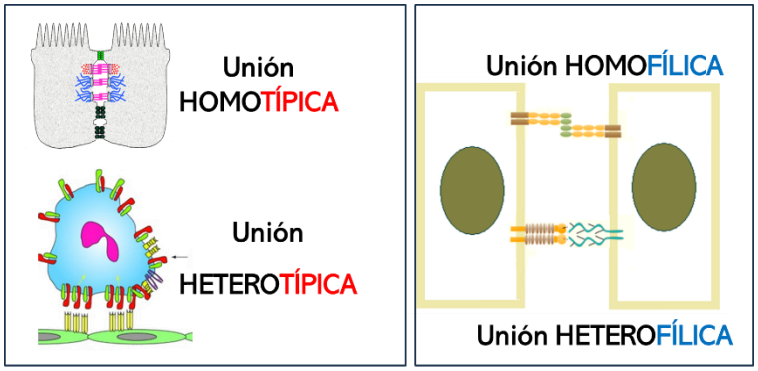


Figura 7

Las uniones intercelulares **permanentes o estables** tienen diferentes funciones. Algunas son **ocluyentes** (ocluyen= “sellan” el espacio intercelular), las más abundantes son **adherentes** y otras son **comunicantes** (comunican el citosol de las dos células involucradas).

En algunos tipos celulares (como las células epiteliales cilíndricas, con excepciones) los medios de unión se encuentran en conjunto formando ***complejos de unión***, con una disposición específica y constante. Los medios ocluyentes (**zónula ocluyente**) unen el dominio apical de una célula con otra **(Fig. 8, I)**, mientras que los medios adherentes anclan los dominios laterales de ambas células y tienen fuerte refuerzo de filamentos del citoesqueleto. Existen dos medios de unión adherentes: el **cinturón adhesivo** y los **desmosomas** **(Fig. 8 II y III)**. Las uniones comunicantes se encuentran, en estos complejos, hacia la zona basal con respecto a las adherentes. Se trata de canales proteicos llamados **nexos** que tienen estados abierto-cerrado; por ellos pasan iones y pequeñas moléculas **(Fig. 8 IV)**. Posibilitan que las células así unidas actúen en conjunto, por ejemplo, las células del músculo cardíaco.

En la mayor parte de las uniones *adherentes* y las uniones *ocluyentes*, los medios de unión están formados por tres elementos que interaccionan **(Fig. 6, derecha)**:

1- *proteínas de la membrana* denominadas **moléculas de adhesión celular** (**CAM**)

2- *proteínas adaptadoras,* que pueden o no estar organizadas formando una placa

3- *filamentos del citoesqueleto* (filamentos de actina o intermedios, según sea el medio de unión)

En la **TABLA 1** constan cuáles son estos tres elementos en cada uno de los medios de unión

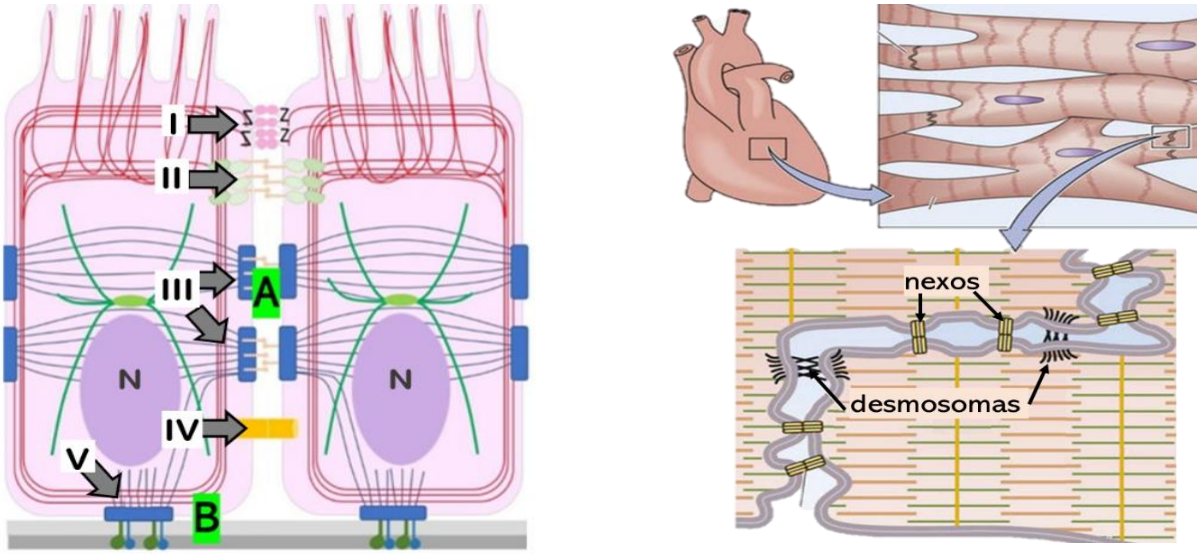


***Figura 8**. **Izquierda.** Complejo de unión. Medios de unión entre dos células epiteliales. **I**: zónula ocluyente, **II**: cinturón adhesivo, **III** (o A): desmosomas, **IV**: nexos. **LA REFERENCIA V (o B) NO CORRESPONDE A UNA UNIÓN ENTRE CÉLULAS SINO ENTRE CÉLULAS Y MEC; SE DENOMINA HEMIDESMOSOMA.** **Derecha**: medios de unión entre dos células del tejido muscular cardíaco.*

Las uniones **inestables** entre células permiten una interacción **transitoria** y están mediadas por diferentes moléculas, que pueden ser iguales entre sí o no. Durante el desarrollo embrionario, por ejemplo, las células están unidas de manera más débil que en los tejidos de distintos órganos en la vida posnatal, lo que permite que se desunan, se muevan, migren, proliferen hasta ocupar sus destinos definitivos.

Otro ejemplo de uniones temporarias entre células lo constituyen las que se establecen durante la ***extravasación de células sanguíneas*** **(Fig. 9)**. Tanto en condiciones de salud como durante procesos patológicos algunas células sanguíneas, llamadas leucocitos o glóbulos blancos, migran desde el torrente sanguíneo hacia el tejido que circunda al vaso sanguíneo, es decir, se extravasan. Las primeras uniones temporarias que establecen los leucocitos con células de la pared del vaso, denominadas endoteliales, les permiten reducir la velocidad; se trata de uniones muy lábiles entre ***oligosacáridos*** de la membrana del leucocito y ***proteínas*** de membrana de las células endoteliales, llamadas selectinas **(Fig. 9,** imágenes 2 y 3**)**. Luego se establecen uniones entre proteínas de las membranas de ambas células, también temporales, pero que duran un tiempo suficiente durante el cual los leucocitos cambian de forma -reorganizando los filamentos de actina de su citoesqueleto- y pueden migrar **(Fig. 9,** imágenes 4 y 5**)**.

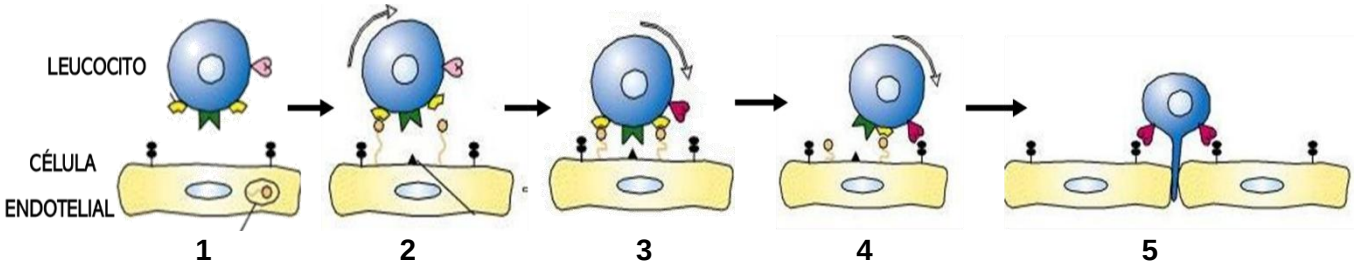


Figura 9

Tabla 1. Resumen de los tipos de uniones **intercelulares** y las moléculas intervinientes.

Interacción	estabilidad	tipos de unión/medios de unión o interacciones	CAM u otras moléculas intervinientes	proteínas adaptadoras	participación del citoesqueleto
Célula/célula	estables	ocluyentes/ zónula ocluyente	claudina ocludina	ZO-1	FF (actina)
		adherentes/ cinturón adhesivo	cadherinas	cateninas vinculinas	FF (actina)
		adherentes/ desmosoma	cadherinas (1)	plaquinas (2)	FI
		comunicantes/ nexos	conexinas		
	inestables	adherente/ unión entre células embrionarias (gastrulación)	cadherinas	plaquinas (2)	FI
		adherentes/ células sanguíneas x células endoteliales	selectinas x CH integrinas x ICAM		

***CAM**: moléculas de adhesión celular; **CH**: carbohidratos expuestos por las células endoteliales (vasos sanguíneos y linfáticos); **FI**: filamentos intermedios; **FF** (actina): filamentos finos formados por actina**; ICAM**: molécula de adhesión intercelular, de la familia de las Ig; **ZO-1**: proteína de la zona ocluyente-1. (1): diversas cadherinas, que son proteínas que pueden unirse solo en presencia de calcio –"Ca+-adherina"-; (2): diversas plaquinas.*

B. 3. Uniones permanentes y transitorias entre las células y la MEC

Se trata de uniones adherentes. La típica unión **estable** entre células y MEC es la que se establece entre células del tejido epitelial y la lámina basal con la que se unen[7]. El tipo de medio de unión se denomina **hemidesmosoma** **(Fig. 6 B** y **8 B)**. Sin embargo, las uniones más frecuentes entre células y matriz son **inestables**, por lo tanto, posibilitan no solo la adhesión sino también la migración celular por la matriz. El medio de unión que se establece y luego se desensambla se denomina **contacto focal**. El ensamble/desensamble de contactos focales ocurre simultáneamente con cambios de forma celular por modificaciones de filamentos de actina del citoesqueleto, que forman esas uniones **(Fig. 10)**.

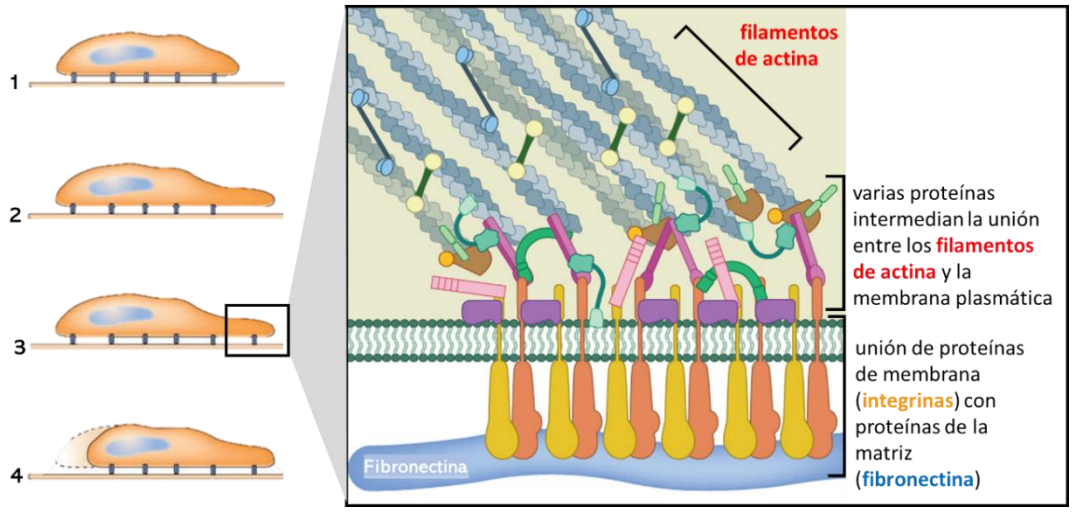


***Figura 10.** Una célula unida a la matriz mediante contactos focales. **2**.Emisión de una proyección citoplásmica en dirección del movimiento. **3**. Formación de un nuevo contacto focal (detalle a la derecha). **4**. Desensamble de un contacto focal, desunión -a la izq. de la imagen- y retracción citoplásmica. Cabe resaltar que las células mostradas no son epiteliales, por lo tanto, la matriz que se muestra no es una lámina basal.*

[7] Las células rodeadas por **lámina externa** poseen un tipo de unión menos estable, cuya constitución no se estudiará en este curso.

En la **TABLA 2** se consignan las moléculas específicas que intervienen en las uniones de las células con la matriz

Tabla 2. Tipos de uniones entre células y MEC

Interacción	estabilidad	tipos de unión/medios de unión o interacciones	CAM u otras moléculas intervinientes	proteínas adaptadoras	participación del citoesqueleto
Célula/matriz	estables	adherentes/ hemidesmosomas	integrinas	plaquinas	FI
	inestables	adherentes/ contacto focal	integrinas	plaquinas	FF (actina)

***CAM**: moléculas de adhesión celular; **FI:** filamentos intermedios; **FF** (actina): filamentos finos formados por actina.*

C) Comunicación celular

C. 1. Generalidades. Respuestas a las señales. A lo largo del curso se estudia, por ejemplo, que el glucógeno se almacena en la célula como reserva de energía, que algunos filamentos del citoesqueleto se polimerizan y despolimerizan frecuentemente, que un gen se transcribe, o una proteína se sintetiza. Pero, ¿por qué? ¿cuál es la señal para que estos procesos, entre otros, se inicien en el momento en que lo hacen? Se hace evidente que las células reciben alguna especie de "mensaje" o "señal" que induce una respuesta. A las moléculas que actúan como mensajes se las denomina LIGANDOS. En este apartado se estudian esos mensajes, su origen y naturaleza química, y cómo, a partir de ellos, se desencadenan distintos eventos intracelulares que llevan finalmente a una respuesta. Las ***respuestas*** son variables: la célula inducida puede recibir una señal de supervivencia, diferenciación, secreción, modificación de la forma celular, movimiento, contracción muscular, degradación de sustancias, división celular, conducción de estímulos eléctricos o muerte celular. Aquellas respuestas que dependen de reacciones citosólicas (como que una enzima que estaba en forma inactiva se active) son más rápidas que las que requieren un cambio en la expresión génica.

Si bien, como se ha visto, las respuestas son muy variadas, todas ellas se alcanzan mediante uno (o más) de estos **MECANISMOS GENERALES**:

- 1- activación o inhibición de enzimas metabólicas
- 2- transcripción de determinados genes
- 3- modificación del citoesqueleto.

C. 2. Componentes generales y etapas de las vías de comunicación celular. Aunque existen diferentes vías de comunicación, distintos "caminos" que involucran ciertos componentes y eventos específicos, hay ciertas generalidades con respecto a sus ***componentes*** y ***etapas***.

Los ***componentes*** de una vía de comunicación son:

A- la ***célula inductora***, la que inicia la vía. Es aquella que secreta o expone un ligando 👇

B- el ***ligando***, también llamado mensaje o molécula señal, es la molécula que será reconocida por la célula blanco e iniciará la respuesta,

C- la ***célula blanco***, o inducida, una célula sensible a un ligando (ya que posee receptores para esa molécula),

D- el ***receptor***, que es una proteína que reconoce a un ligando, al que se une y desencadena una respuesta específica. Puede encontrarse en la membrana plasmática (como se muestra en la **figura 11**), en el citosol o en el núcleo.

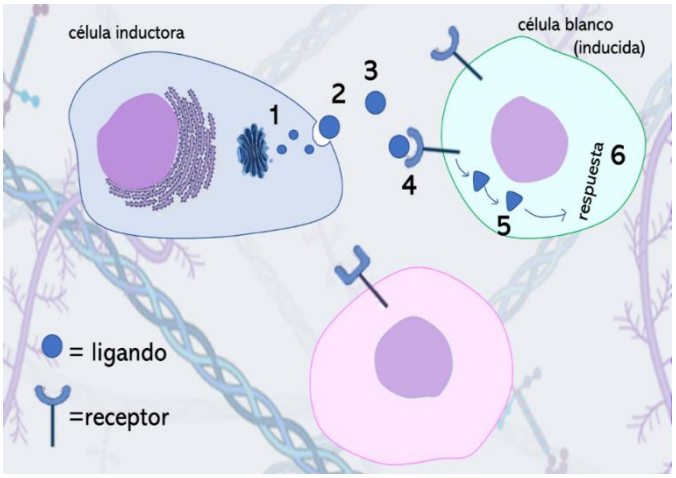


Figura 11

Las ***etapas*** que ocurren durante eventos de comunicación se enumeran a continuación. ***No todas ocurren en todas las vías.*** Las etapas 1 a 6 tienen referencias en la **figura 11**:

1- síntesis del ligando o señal
2- exocitosis/exposición del ligando por la célula inductora
3- transporte del ligando hasta la célula blanco
4- detección/recepción del ligando por un receptor celular
5- transducción de la señal (transmisión intracelular)
6- respuesta celular
7- terminación de la señal.

C. 3. Tipos de señalización

En función de las características que tienen los componentes de las vías de comunicación, entre otros factores, se describen diferentes tipos de señalización (= tipos de comunicación) cuyas características más salientes se consignan en la **TABLA 3** y en la **figura 12**.

Tabla 3. Tipos de señalización o comunicación ***(continúa en la próxima página)***

Tipo de señalización	célula inductora-célula blanco	ligando	localización de los receptores
A- **Intracrina**	la célula inductora también es la célula blanco	se produce y actúa dentro de la célula	en la célula inductora (=blanco)
B- **Autocrina**	la célula inductora también es la célula blanco	es secretado	en la célula inductora (=blanco)
C- **Yuxtacrina (de contacto)**	células contiguas	es una proteína de membrana, no se exocita	en la membrana de la célula blanco

Tipo de señalización	célula inductora-célula blanco	ligando	localización de los receptores
D- **Paracrina**	células vecinas, relativamente cercanas	se secreta hacia la matriz extracelular (es un mediador local)	en la célula blanco (en su membrana, citosol o núcleo)
D' **sináptica**	células contiguas	se secreta hacia la hendidura sináptica (es un neurotransmisor)	en la membrana postsináptica (en célula contigua)
E- **Endocrina**	la célula blanco se encuentra distante	Es secretado, se vehiculiza por la sangre, se denomina hormona	en células más o menos lejanas (en su membrana, citosol o núcleo)

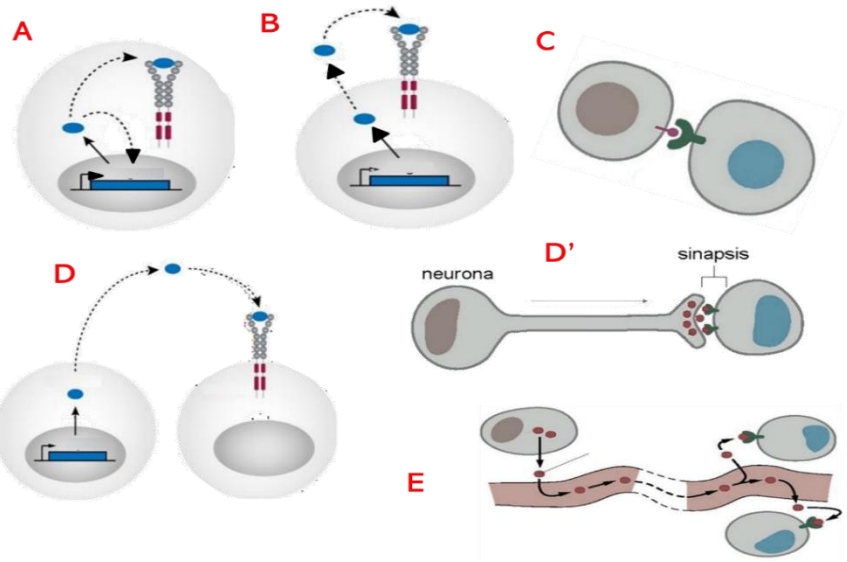


Figura 12. *Las letras corresponden a las de la primera columna de la tabla 3.*

El ligando que una célula libera puede actuar localmente o a distancia, es decir, un mismo ligando puede actuar como **mediador local** y como **hormona**. Además, diferentes inductores pueden generar la misma respuesta en un mismo tipo celular, por ejemplo, más de un ligando puede inducir la división celular. Asimismo, un mismo ligando puede producir respuestas diferentes en células blanco distintas. A continuación, se describen brevemente dos vías de comunicación diferentes: las inducidas por **ligandos hidrofílicos** y por **ligandos hidrofóbicos**. No se incluyó en la descripción la señalización mediante ligandos gaseosos, como el óxido nítrico, que ingresa a las células blanco por difusión simple y es modificado enzimáticamente en el citosol (reacción que genera GMPc, que es un segundo mensajero).

C. 4. Ejemplos de vías de señalización con ligandos hidrofílicos e hidrofóbicos

LIGANDOS HIDROFÍLICOS (EJ. PROTEÍNAS, PÉPTIDOS)

Algunos de ellos son las hormonas peptídicas, neuropéptidos, factores de crecimiento, citocinas, etc. Estos ligandos no pueden atravesar la bicapa lipídica de la célula blanco, de manera que interactúan con **receptores en la membrana plasmática** de estas células.

Los receptores de la membrana plasmática pueden:

- ser **canales iónicos,**
- estar **acoplados** a la llamada **proteína G (Fig. 13),**
- ser **enzimas** o estar **acoplados a una enzima.**

En todos los casos se inicia una respuesta rápida, que consiste en sucesivas cascadas de reacciones. Durante su curso intervienen moléculas llamadas **segundos mensajeros** que amplifican la reacción (se consideran segundos mensajeros porque el primero es el ligando). Los segundos mensajeros son pequeñas moléculas que se mueven rápidamente y desencadenan, a su vez, otras reacciones; algunas se generan como parte de la vía de comunicación y otras, como el Ca^{++}, pasan de su sitio de almacenamiento al citosol. Según la vía de la que se trate, intervienen diferentes 2° mensajeros, como por ejemplo el AMPc (AMP cíclico), el inositol trifosfato, el diacilglicerol, el Ca^{++}.

La respuesta mediada por **ligando hidrofílicos y receptores de membrana** es, al menos inicialmente, citosólica. En la **figura 13** se muestra y describe un ejemplo de señalización mediante ligando hidrofílico + receptor de membrana (en este caso, un receptor acoplado a la proteína G).

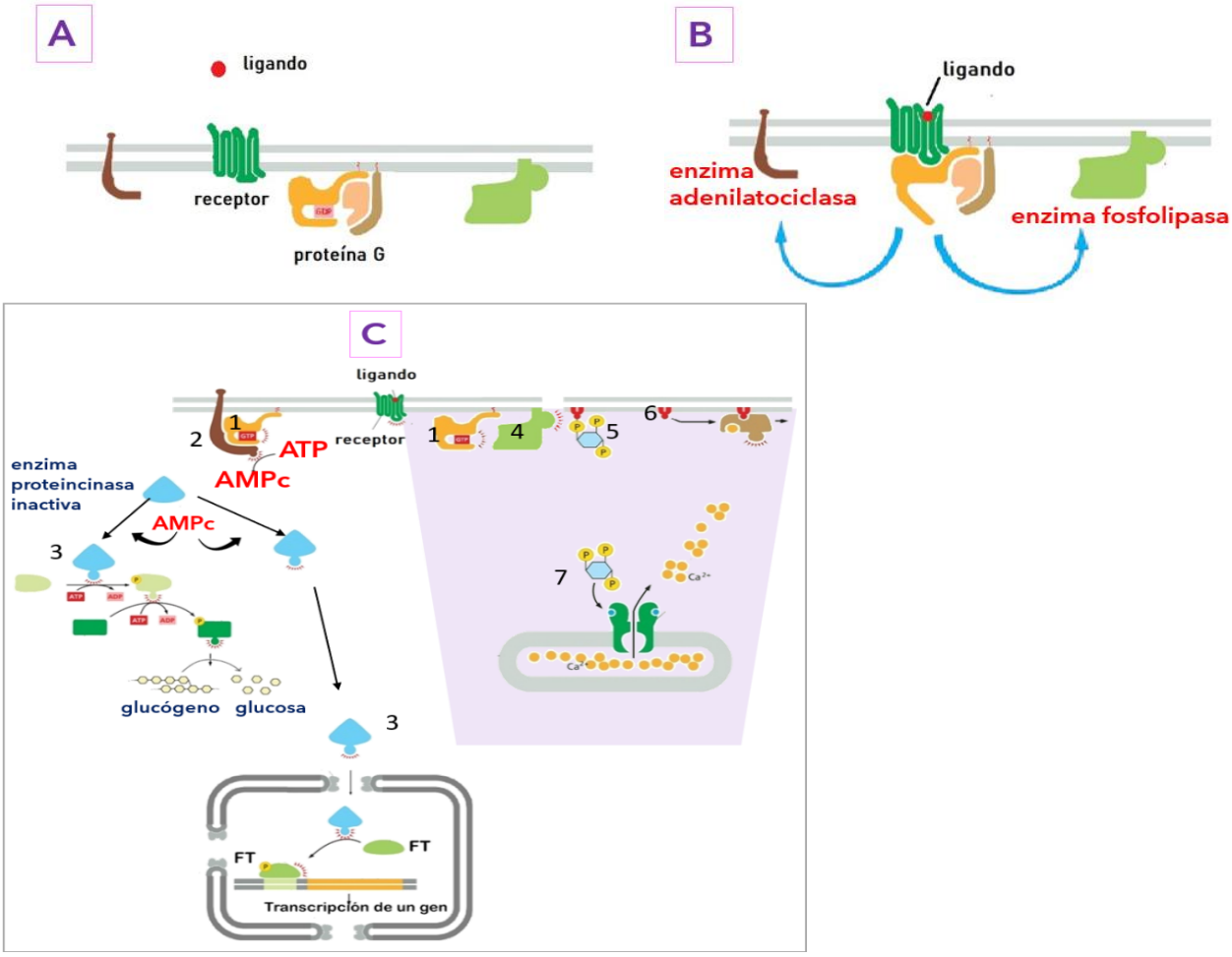
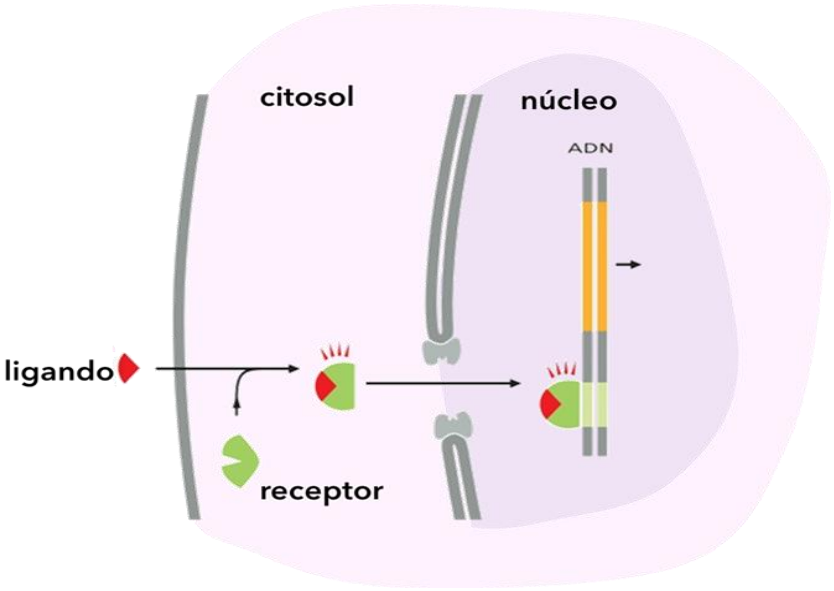


Figura 13. Señalización mediante un receptor de membrana acoplado a proteína G.
(**A**) El **ligando** ● aún no se ha unido al **receptor**, que se encuentra en la membrana plasmática, en cercanías de la **proteína G**.
(**B**) La unión del ligando y el receptor desencadena la unión a la proteína G, que es modificada y que, posteriormente, activa a *una de las dos* siguientes enzimas: la adenilatociclasa o la fosfolipasa (en función de qué ligando se trate).
(**C**) **Izquierda de la imagen**. Una subunidad de la proteína G que se denomina **subunidad α** (ref. 1), unida al nucléotido de alta energía GTP, activa a la enzima **adenilatociclasa** (ref. 2).
-La adenilatociclasa activada transforma el ATP en **AMP cíclico** (AMPc), que es un *segundo mensajero* en esta vía.
-El AMPc activa a la enzima **proteincinasa A** (una enzima "cinasa" = modifica a otras mediante fosforilación).
-La proteincinasa A activa (ref. 3), a su vez, activa a otras, en cascada, hasta que se cataliza la última reacción de la vía (*en el ejemplo de la imagen*, la degradación del glucógeno con obtención de glucosa).
-Se muestra, además, que la proteincinasa activa se trasloca al núcleo, donde desencadena la transcripción de un gen.
(**C**). **Derecha, zona sombreada.** *Se muestran los momentos iniciales de la otra vía de señalización que puede establecerse con un ligando diferente y otro receptor acoplado a proteína G.* Una vez que la subunidad α de la proteína G activa a la enzima **fosfolipasa** (ref. 4), esta -como su nombre lo indica-actúa escindiendo un fosfolípido de la hoja citosólica de la membrana (el fosfatidilinositol, ref. 5). Como resultado, se generan dos pequeñas moléculas que son segundos mensajeros (el **diacilglicerol** -ref. 6- y el **inositol 3 fosfato** -ref. 7-) y que actúan en diferentes sectores celulares, desencadenando distintas respuestas. Por ejemplo, 7 desencadena la apertura de un canal iónico en la membrana del REL -un canal regulado por ligando- que es un canal de **Ca^{++}** (que es un 2° mensajero, continúa la vía de señalización).

LIGANDOS HIDROFÓBICOS

Estas señales ingresan a la célula atravesando la bicapa lipídica y se unen a **receptores intracelulares**. El complejo formado por ligando y receptor ingresan al (o se forman en el) núcleo y actúan como **factores de transcripción**, de manera que estimulan la expresión de ciertos genes. La respuesta es relativamente más lenta e inicialmente nuclear; no se forman segundos mensajeros. Las hormonas esteroideas, hormonas tiroideas y la vitamina D3 son ejemplos de este tipo de ligandos.



Algunos textos consultados

-Alberts B., et al. Introducción a la Biología Celular. México DF: Editorial Médica Panamericana. 2011 (*actualizado con la 5° edición, de **2018**, "Essential cell biology". Nueva York: Norton & Company).*

-Becker, A. et al. El mundo de la célula. Madrid: Pearson Educación S.A. **2015.**

-Cooper G.M. y Hausman R.B. La célula. Madrid: Marbán. 2010 *(actualizado con la 8° edición de **2019**: Cooper GM, The cell: a molecular approach. Massachussets: Sindauer Associates, Oxford University Press).*